

Solid pharmaceutical compsns. with polymer coating - comprising cellulose deriv. and vinylic, acrylic, methacrylic or cyanoacrylic polymer

Publication number: DE3943242

Publication date: 1990-06-28

Inventor: POLI STEFANO (IT); MORO LUIGI (IT); FIORI ACHILLE (IT); NATALI ALBERTO (IT)

Applicant: POLI IND CHIMICA SPA (IT)

Classification:

- international: A61K9/16; A61K9/28; A61K9/32; A61K9/36; A61K9/50; A61K9/16; A61K9/28; A61K9/30; A61K9/50; (IPC1-7): A61K9/32; A61K9/36

- European: A61K9/16H6B; A61K9/16H6F; A61K9/28H6B2; A61K9/28H6F2; A61K9/50H6B; A61K9/50H6F2B

Application number: DE19893943242 19891222

Priority number(s): IT19880023075 19881223

Also published as:



FR2670112 (A1)

IT1227899 (B)

Report a data error here

Abstract of DE3943242

Solid pharmaceutical compsns. comprising one or more active ingredients and opt. conventional excipients are coated with a mixt. of at least one cellulose deriv. (I) and at least one vinylic, acrylic, methacrylic and/or cyanoacrylic homo- or copolymer (II). **USE/ADVANTAGE** - The coating may mask the colour, smell or taste of the active ingredient(s), improve the stability of the compsns., improve the formulation properties of powder compsns., and/or modify the dissolution and release properties of the active ingredient(s).

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

① BUNDESREPUBLIK
 DEUTSCHLAND

② **Offenlegungsschrift**
 ③ **DE 3943242 A1**

④ **DEUTSCHES PATENTAMT**

⑤ Int. Cl. 4
A61K 9/38
 A 61 K 9/38
 // (A61K 9/38 37 Cl. 4)
 31 52 31 62, 31 62, 31 42

⑥ Abt. 1
 ⑦ Abt. 2
 ⑧ Abt. 3

P 39 43 242 A
 33 12 88
 28 6 88

DE 3943242 A1

① Ursprungsort ② ③ ④ 22 12 88 IT 23578 /88 ⑤ Anmelder Pab Industrie Chimica S.p.A., Mantova/Modena IT ⑥ Vertreter Weitzel, W., Dipl.-Chem. Dr. Ing. Dr. rer. Nat. - Ann. 1000 Berlin	⑦ Erfinder Pat., Stefano, Mario Luigi, Fausto Achille Nottoli Alberto, Mantova/Modena, IT
---	--

⑧ **Vollständiger oder periodischer Überzug von pharmazeutischen Wirkstoffen und entsprechende Zusammenstellungen**
 Bei Erfindung neuer pharmazeutischer Zusammenstellungen, in denen ein oder mehrere Wirkstoffe teilweise oder vollständig in einer Überzugform vorliegen, die aus einem oder mehreren Wirkstoffen und/oder pharmazeutischen Hilfsstoffen besteht.

DE 3943242 A1

DE 39 43 242 A1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, bei welchen der aktive Wirkstoff mit einem Überzug versehen wird.

Es gibt viele Gründe, die es rechtfertigen, einen Wirkstoff oder Zusammensetzungen von Pharmazeutika und Erzeugnissen völlig oder teilweise in überlappende 18 Schichten 18 Schichten, bestehend aus Überzügen, Überzügen und/oder anderen charakteristischen, die Verbesserung der Polymerisation von Produkten mit verschiedenen Auswirkungen auf die Umweltverschmutzung, größere Langlebigkeit der Einwirkung des Medikaments vom Patienten, Verbesserung der Stabilität des Produktes wegen der geringeren Möglichkeit der Wechselwirkung mit anderen Formulationszusätzen, Modifizierung des Verlaufs der Freisetzung des Wirkstoffs aus der pharmazeutischen Form, Modifizierung des Ortes der Wirkstoffaufnahme in Abhängigkeit von der modifizierten Verfügbarkheit der aktiven Substanz längs des Magen-Darmtraktes.

Zu den oben genannten Ergebnissen kann man auch folgende gelangen:

Durch intensive Verklebung der pharmazeutischen Form, z.B. Überzug von Tabletten und Dragees, durch Bildung einer Matrixstruktur, die nicht direkt auf der Oberfläche der Tablette des Wirkstoffs aufliegt, wird, sondern durch die Kompression einer Mischung des Pharmazeutikums mit entsprechenden Eigenschaften erreicht, wird durch Modifizierung des Verlaufs des Wirkstoffes im Verdauungstrakt gemäß technischer Beschreibungen (Bremmen's Pharm. Sci., A. R. Coombs Ed., Mack Publ. U.S.A., 11a Ed., 1963, Kap. 31, Seiten 1833-1843) von Concretes, Emulsionen, Polymerisaten, Grenzflächenpolymerisaten etc.

Die chemischen Substanzen, die gegeben sind, um ein Polymer als physikalische Barriere zu integrieren, können natürlichen Ursprungs oder synthetischen oder halbsynthetischen Ursprungs sein.

Beispiele des ersten sind Glycerin, einige Zucker, Bienenwachs und einige Fettsäuren, die sich bei Temperaturen unter 0°C verfestigen, wie Monoglyceride, Lactose und andere.

Zur zweiten Gruppe gehören diejenigen des Cellulose- oder -polymeren wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Ethylcellulose, Celluloseacetat-phthalat, Celluloseacetat und andere, Derivate der Acryl- und Methacryl-, von Methacrylaten, Methacrylaten, Hydroxyethylmethacrylaten, Hydroxyethylmethacrylaten, Copolymeren und andere, und zwar als Polymerisate wie auch als Copolymerisate, Vinylpolymere, von Polymethylacrylat, Polymethylacrylaten, Polymethylacrylaten, Polymethylacrylaten und andere, und zwar nicht als Polymerisate wie auch als Copolymerisate, und andere Verbindungen, die überlappende Polymere sind, wie Polymethylacrylate, Polymethylacrylate, Copolymeren, Polymethylacrylate und andere.

Die Anwendung jeder dieser Verbindungen kann Vor- und Nachteile, verbunden mit der Anwendungsgeschwindigkeit und im Erreichen bestimmter Ziele.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer Mischung der mit einem Cellulose- oder -polymeren und einem Acryl- und/oder Methacryl- und/oder Vinylpolymer zusammengegriffen ist in entsprechenden Verhältnissen zum Gestein eines Pulvers, welches aus einem Wirkstoff oder einer Mischung von mehreren Wirkstoffen mit einem oder mehreren Eigenschaften zusammengesetzt ist, um eine oder mehrere typische Aufgaben der Umhüllung zu erreichen, nämlich:

- Überdeckung der Farbe, des Geruchs und des Geschmacks der behandelten Verbindungen,
- Verbesserung der Stabilität der behandelten Verbindungen gegenüber dem Sauerstoff der umgebenden Luft,
- Verbesserung der technologischen Eigenschaften (Dichte, Glasübergang, Grad der Kompression, Stöße der Agglomerate, Charakteristik der Zerkleinerung der behandelten Substanzen),
- Modifizierung der Eigenschaften der Löslichkeit und der Auflösung der behandelten Substanzen
- Modifizierung der Bioverfügbarkeit der Pharmazeutika, die man von den behandelten Verbindungen erwarten kann.

Eine Aufgabe der Erfindung ist auch der Gebrauch der genannten Mischung aus Cellulose- oder -polymeren und Acryl- und/oder Methacryl- und/oder Vinylpolymeren für die Färbung oder Überdeckung von Pharmazeutika in Form von Tabletten, Kapselformen, Pulvern, Granulat-Formen, die gemäß technischer Anweisungen durchdringt werden, wie die Umhüllung in einer Wanne oder in Granulat-Formen mit einem Fluidum.

Aufgabe der Erfindung ist außerdem der Gebrauch der genannten Mischung aus Cellulose- oder -polymeren und Acryl- und/oder Vinyl- und/oder Methacryl- und/oder Vinylpolymeren für die Modifizierung und die Umhüllung der Kapseln der Wirkstoffe oder der Mischung der Wirkstoffe oder der Mischung der Wirkstoffe aus Exsiccanten gemäß den technischen Vorschriften von Concretes, Grenzflächenpolymerisaten, Sprühtrocknen und Spügelverfahren.

Der Gebrauch dieser Mischung von Polymeren gestattet tatsächlich einige praktische Probleme zu überwinden, die mit charakteristischen Techniken der in Frage stehenden Polymeren verbunden sind, und gibt dem Produkt Eigenschaften, welche die einzelnen Polymere nicht besitzen.

Wenn man eine Copolymer-Mischung aus Acryl- und Methacrylmonomeren kauft, die handelsübliche Eigenschaften (IE 302) und einer völligen Dispersion von Ethylenäther (siehe die handelsübliche Apparatur ECD 30) besitzen, als Lösung im Granulat einer Mischung von Pulvern, so kann man die folgenden Vorteile erreichen:

Hauptsächlich die Verwendung von Ethylenäther selbst, sondern man die Wirkstoffe bei nur vollständiger Penetration des aufgetrockneten Pulvers, aber Rückgriff auf den Gebrauch von Planchettensystemen und es erhält sich die typische Erweichungstemperatur der Copolymeren, wodurch es ermöglicht wird, das beschriebene Granulat sofort Operationen auszuführen zu können, die Polymerisate erzeugen können, Polymerisate der Granulatisierung des Apparates, das dem Exsiccanten und dem Gebot bekannt und als staubfreie Granulatisierung oder Granulatisierung, die sich aus erheblicher Geschwindigkeit bewegen ohne daß das Produkt durch sein Feinsein des

X

- ein oder mehrere Polymerisate oder Copolymerisate von Cellulose, zugehörig zum der Gruppe der oben genannten Substanzen in Gewichtsschubanteilen PIV, bis zum 60 und das Gesamtisovolumen der Lösung oder des Suspensions, zwischen 0,30 und 3,70, vorzugsweise von 1 bis 30,0%
- ein oder mehrere Polymerisate oder Copolymerisate von Acryl und/oder Methylacryl und/oder Vinylpyridin, zugehörig zum der Gruppe der oben genannten Substanzen in Gewichtsschubanteilen PIV, bis zum 60 und das Gesamtisovolumen der Lösung oder des Suspensions, zwischen 0,30 und 3,70, vorzugsweise von 1 bis 30,0%
- ein oder mehrere Polymerisate oder Copolymerisate aus Mischungen von Ligninpolymeren, der obenstehenden nachstehend, oder aus Mischungen der Lösung nach Art. 1, Paragraph 2, des PATENTIERTE Polymeren oder Copolymeren und aus den

X

DE 39 43 242 A1

folgendes maßstabisches Diagramm

- in oder mehrere überlappende Material, in Gewichtsprozenten P/V bezogen auf das Gesamtvolumen der Lösung oder der Suspension, vorzugsweise von 9 bis 10%
- Substanzen zur Grundstruktur, wie Substanzen, Monomere oder Aromastoffe, in Gewichtsprozenten P/V bezogen auf das Gesamtvolumen der Lösung oder der Suspension, von allgemein, aber nicht ausschließlich, weniger als 10%
- Fließmittelmittel in Gewichtsprozenten P/V bezogen auf das Gesamtvolumen der Lösung oder der Suspension, von allgemein 2 bis 50%, vorzugsweise 6% bis 15%
- Feststoffe in Form von Lücken oder in Form fester Partikel und/oder unlöslicher Material in Gewichtsprozenten P/V bezogen auf das Gesamtvolumen der Lösung oder der Suspension, von allgemein weniger als 10%, vorzugsweise zwischen 6% und 15%
- Anwachsmittel in Gewichtsprozenten P/V bezogen auf das Gesamtvolumen der Lösung oder der Suspension, von allgemein weniger als 1%, vorzugsweise von 0,1 bis 1%

13 Die gesamte Lösung oder Polymer-Suspension kann zur völligen oder teilweisen Beschichtung fester Substrate von verschiedener Morphologie, Konsistenz und Dichte verwendet werden. Sie kann zur Beschichtung einzelner Kristalle des Wirkstoffs benutzt werden unter Anwendung typischer Verfahrenstechnik (je nach Art der Materialverteilung oder zur Beschichtung einer Mischung von einem oder mehreren Wirkstoffen aus anderen Substanzen, die pharmazeutisch aktiv sind) in einem Kart- und Grundriss Vorgang, oder auch zur Beschichtung mit einem festen Polymeren von pharmazeutischen Formen, wie Tabletten, Kapseln oder Pillen, wobei man mit Techniken arbeitet, die aus der Färbung in einer Wanne oder einem Extruder mit Fließbett bekannt sind.

14 Im weiteren kann die Beschichtung eines Pulvers mit Apparaturen durchgeführt werden, die als Kontinuum- oder Kartmachungsapparaturen mit einem beladenden und ein Siegenetz oder ein fließendes Sieb in Verbindung mit oder mit entsprechenden Vorrichtungen zum Zerkleinern von Agglomeraten oder weniger, oder in Vorrichtungen mit dynamischem Fließ, die als Extrudieren mit Fließbett bekannt sind, wenn man mit einer derartigen Vorrichtung arbeitet, wird der Vorgang der Beschichtung dadurch erreicht, daß man geßt oder auch besser durch eine Hochdruck- oder Hochdruck-Mittel der Lösung oder der Suspension der Grundform oder des Überzugs auf die Masse des Pulvers dringt, die durch die Rotation der beweglichen Teile der Apparatur oder durch das fließende Sieb in Fall einer Vorrichtung mit Fließbett in Bewegung gehalten wird. Es ist offensichtlich bedeutsam, insbesondere bei den letztgenannten Vorrichtungen, daß sich die Lösung/Suspension gleichmäßig auf der Oberfläche der Pulvermasse so ausbreitet, daß sie dort auch Abzug der Lösungsmittel als weiche Beschichtung zurückbleibt, die homogen und ausreichend elastisch ist, um die folgenden mechanischen Belastungen zu ertragen, und auch die Reibungen, die durch die folgenden Operationen des Sortierens entstehen, oder der Lagerung und gegebenenfalls der Mischung mit anderen Komponenten. Die so beschriebenen Grundstoffe können zusätzlich auch benutzt werden für die Vorbereitung von pharmazeutischen Formen in kontinuierlicher Zusammensetzung durch Mischung mit anderen Komponenten können sie in einer Zusammensetzung von einem Grundstoff für andere Suspensionen oder in einer anderen Suspensionen eingeträufelt werden durch eine solche Mischung und/oder andere Grundstoffe mit dem entsprechenden Verfahrenen für die Vermischung in Kapseln oder als Grundstoffe und zwar direkt oder nach vorangehender Dispersion in Wasser oder in einem entsprechenden Lösungsmittel, durch Mischung mit einem Grundstoff und anderen Verbindungen, die später verpreßt werden zur Erzielung von modifizierten pharmazeutischen Formulierungen für die orale Applikation und zur oralen Lokalisation.

15 Die vorliegende Erfindung findet auch Anwendung bei der Beschichtung von festen pharmazeutischen Formen, wie z. B. Tabletten, Kapseln und Pillen. Auch in diesem Fall ist es die Aufgabe, durch Aufbringung der Beschichtungsmittel auf die Oberfläche der Polymerpartikel (oder in einem weichen Zustand in der Zusammensetzung der Lösung/Suspension, die bei dem gewählten Überzug benutzt werden in Abhängigkeit von der Lösung, die erzeugt werden soll) zu einer gleichmäßigen Beschichtung des Feststoffes/Trägers zu gelangen, in dem die Mischung des ersten Polymeren überzogen, die Zeit der Aushärtung auf das Erreichen eines Produktes mit vorliegender Abgabe durch ein Sieb oder ein Fließbett des therapeutischen Trägers proportional zur Zeit der Mischungszeit, während bei einem kontinuierlichen Überzug des zweiten Copolymeren mit einer ganz Mischungsverteilung erreicht wird. Wenn man analog als Beispiel das Pulver der Polymere oder Copolymeren Methylcellulose, Methylhydroxyethylcellulose oder andere Polymere nimmt, so würde man einen Überzug des ersten Bestandteils mit Verfestigung eines festen Produktes mit deutlicher Modifizierung der Beschaffenheit bewirken, während ein Gewichtsverhältnis über zu einem der zweiten Polymeren einen Effekt erzeugen würde, der eine oder mehr als eine solche Überdeckung der ersten verfestigten Eigenschaften des Substrates.

16 Der Vorgang der Beschichtung der festen pharmazeutischen Formen kann durch beliebige Techniken durchgeführt werden, wobei Apparaturen benutzt werden, die allgemein bekannt sind, und die aus den verschiedenen Typen von Wannen oder Extrudieren mit Fließbett mit beiden Arten von Vorrichtungen kann man vorteilhaft oder allgemeine Lösungen benutzen, je nach der oben genannten Polymeren in vorteilhaftem Lösungsmittel und, nach dem, um eine homogene Dispersion der polymeren Substanzen anzuwenden sich auf den Gebrauch von Löss beschreiben, d. h. von mikropulverisierten oder submikropulverisierten Dispersionen, die man durch die vorerwähnten Techniken der Homogenisierung erhält. Solche Löss lassen sich bei Parallelisierung verwenden, die maßstabmäßig homogen sind, von unterschiedlichen Einheiten, wobei die Härtegrade nicht erhöht werden auf Kosten der Reibungsverluste und die Härtegrade der organischen Lösungsmittel. Erfindungsgemäß können praktisch alle Arten der bekannten Wirkstoffe verwendet werden. Beispiele der Klassen der Wirkstoffe, die man vorteilhaft anwenden kann, sind Verbindungen aus entzündungshemmenden, beschlühnenden

X

Besonders hervorzuheben ist die Verwendung folgender Wirkstoffe: Mutterkornalkaloide und deren Derivate, Theopropylamin, Theophyllin, Paracetamol, Lysamethylnaphthyl, Argentinazobenz carbonyl, Ambroxolhydrochlorid, Carboxystyrol, Salicylsäure, Difenhydramin, Difenhydramin, N(1-Pyrrolidinyl) theophyllin-4-carboxylat, 4-Pyrazolammoniumphosphat, Lysamethylnaphthyl (RGN 2257).

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung ohne deren Umfang zu beschränken.

Summary:

Im neuen Mischbehälter befinden sich die folgenden Pulvermengen:

Theophyllin	9 kg
Neumenschlorid	1,2 kg
Natriumzucker	0,9 kg
Milch	4,5 kg

Sie werden bis zur Homogenität verrührt.

Sie werden bei der Homogenisierung verwendet. Zu der Mischung, die in Bewegung gehalten wird, wird eine polystyrene Dispersion eingespritzt, die erhalten wurde aus einer Lösung von 100 g Methylmethacrylatnitril in 720 ml Wasser, was anschließend mit 200 g Acrylnitril- und Methylacrylnitril-Copolymerisat beaufschlagt werden, die unter der Handelsmarke Azelgan J6 30 bekannt sind und 1,6 kg wässrigen Latex von Ethylcellulose, bekannt unter der Handelsmarke Aquacel ECD 30

Wenn die Phase des Spritzens der Überzugsmasse beendet ist, homogenisiert sich das Gemisch durch starke Bewegung und das Granulat wird gequert, indem es durch ein Sieb mit 2 mm großen Öffnungen gegeben wird.

Das Gravelin wird in einem Luftbad von 40°C getrocknet bis man einen Restfeuchtigkeitsgehalt erreicht hat, der 5% nicht überschreitet und man füllt das getrocknete Gravelin durch ein Sieb mit entsprechenden

Das Granulat bietet eine gute Abdeckung des intensiven und hochendigen charakteristischen Geschmacks von **Thymianextrakt**.

Answer D

150 g des übertragenen Granulats, das gemäß obiger Beschreibung erhalten wurde, werden am folgenden Tagprobenum genommen und untersucht.

Pflanzmaterialien	30 g
Azmonomethylcarbam	70 g
weiße Kleister	8 g
Saccharose	2,172 kg

Man erhält von Granulat mit Gemisch aus Pulver, das leicht zu emulsiblen Dispers von 3 g erzeugt werden kann, indem man das industriellste Kurvenvermischungen arbeitet. Der Geschmack des Granulats bei der Auflösung in wenig kaltem Wasser ist deutlich süß und aromatisch. Die Schmelzzeit der Auflösung in kühnlichem Wasser gleich praktisch ohne Granulat anzuzeigen Zusammenfassung, das erhalten wird, indem das Pulver mit Zuckerlösung granuliert wird, oder auch mit dem Pulverisiertrichter. Eintrag: ME, SED, Aqueous, ECD-30

Figure 1

5,7 kg des Granates, das gemäß obiger Beschreibung in Beispiel 1 erhalten wurde, werden in einen Mischvase mit verschiedenen Schmelze gegeben zu: 600 g Pfefferminzöl, 240 g Anisessenzöl und 28 kg raffinierten Zucker und vermischen mit 1 kg Sirup zu 60% auf. Am Ende der Bereitung wird eine Zerschlagung durchgeführt, um eventuell vorhandene Agglomerate zu zerschlagen, worauf das Granat bis zu einer Korngröße unter 200 µm gesiebt wird.

Nach dem Sieben durch ein Sieb mit geeigneter Dimension, wird das Granulat in eine kleine Dose von 3 g ausgelegt, wobei Kantenverletzungen zu erhaltener Produktivität vermieden werden.

Der Geschmack des Citrusöl nach Aufkochen in wenig Wasser ist deutlich süß und aromatisch. Damit es das Ziel einer wirtschaftlichen Überdeckung des intensen und scharfen Geschmacks des abiven Wurstaftes erreicht,

Next month 4

3 kg Theoprolol-Hydrochlorid-Tabletten werden in eine Wanne gegeben und gemäß technischer Beschreibung mit warmem Wasser beschichtet, um einer Lösung des folgenden prozentualen Ansatzes:

DE 39 43 242 A1

Endfrage I, 300	32%
Acquasol ECD 30	8%
PEC 6000	12%
Dibutylphthalat	61%
Ammoniumchlorid	51%
geringeres Wasser g.h. auf	100%

Am Ende der Fälschungsbildung haben die Tabletten den Text der Magenmasse überlassen, wenn sie für 2 Stunden in einer Lösung mit einem pH-Wert 1,2 (künstlicher Magensaft) bei einer gleichbleibenden Temperatur von 37°C \pm 1°C unverändert bleiben. Die gleichen Tabletten lösen sich innerhalb von 60 Minuten in einem Puffer bei einem pH-Wert 6,8 (künstlicher Darmsaft) auf.

Beispiel 5

2 kg Dihydroergokristallinmonohydrat mit 12 kg weiteren Inhaltsstoffen werden in eine Überzugslösung der folgenden pharmazeutischen Zusammensetzung gegeben:

— Ethylcellulose-Lösung (Schleim unter der Handelsmarke Aquasol ECD 30)	48%
— Latex aus Acrylnitril- und Methylacrylnitril-Copolymerisat (Schleim unter der Handelsmarke Emulgen NE 302)	24%
— oberflächenspannendes Mittel	3%
— gereinigtes Wasser	25%

In die rechtegelmäßige Kapselmasse werden:

Die Masse wird granuliert unter Maschinen von 1,2 mm Öffnung und bei 100% relativer Feuchtigkeit gelöst unter 30 g Druck.

Das granulierten Granulat wird anschließend über einem Sieb mit einem Durchmesser von 0,25 mm gesiebt, wobei es mit gereinigtem Wasser vermischt und in Ethanolwasser gelöst wird entsprechend einem Wirkstoffgehalt von 20 mg und 100 mg an Verdrängungsmittel aus Durchbohrungen geeigneter Durchmesser.

Die Verdrängungsmittel werden auf einer Fläche gesiebt, die 1/2 einer halbkugelförmigen Lösung enthält, welche zusammen mit dem Granulat vermischt ist, gepulvert auf einen pH-Wert über 5 durch Füllen des Verdrängungssystems mit einer Schneidmaschine wird das Granulat in der flüssigen Lösung dispergiert und bildet eine unregelmäßige Suspension von unregelmäßiger Größe, wobei der sehr feine Granulatteil des Alkohols, welcher den stromen Wirkstoff durch den Film, der während der Granulierung aufgebracht wurde, abfließen verhindert wird.

Die Menge des abfließenden Wirkstoffes, die in der flüssigen Lösung aufgelöst wird, beträgt 2 Minuten nach der Neubildung weniger als 1% der Dosis, während nach 5 Minuten dieser Prozentsatz bei 1% steigt.

Ungleichheit der Unlöslichkeit des Wirkstoffes in Wasser, die durch die Anwesenheit des Überzugsmittels erreicht wird, ist die Auswirkung des Produktes nicht geändert, wenn man berücksichtigt, daß das Produkt des folgenden Aufbaus besteht aus künstlichem Magensaft hat:

Zeit (Minuten)	5	10	20	30
% aufgelöst	51 \pm 10	61 \pm 12	82 \pm 7	100 \pm 3

Beispiel 6

Nach dem Verfahren gemäß Beispiel 5 wird eine gleiche Menge von Natriumgallat als Wirkstoff anstelle von Dihydroergokristallinmonohydrat verwendet. Die erzielten Ergebnisse bezüglich Gleichheit und Auflösung entsprechen denjenigen des Dihydroergokristallinmonohydrats.

Zeit (Minuten)	5	10	20	30
in künstlichem Magensaft	100%	100%	100%	100%
in künstlichem Darmsaft	—	—	—	12%

Beispiel 7

500 g Granulat, das gemäß der Beschreibung in Beispiel 5 erhalten wurde, wobei jedoch die Menge des Polymeren vergrößert wurde, werden mit 10 g Magnesiumstearat vermischt und einem Druck ausgeübt unter einer rotierenden Druckmaschine mit Stempeln von 18 mm Durchmesser. Man erhält Tabletten mit einem Entleerungsgrad von 330 mg, die 70 mg des Wirkstoffes enthalten, mit einer Härte von 4 kg, und die sich in Wasser in ca. 15 Minuten auflösen.

X

DE 39 43 242 A1

Bei einer vollständigen Auflösung in dieser Zeit ist der Auflösungsverlust, den man aus der Verrückung 2 der USP XXI erhält, wie folgt:

Zeit (Minuten)	15	30	60
% aufgelöst	48,0	68,7	96,1

Aus den oben angeführten Daten kann man die Gegenwart eines partiellen Überzugs des Wirkstoffes nachweisen, der auch eine Verminderung der Geschwindigkeit der Abgabe bewirkt. Tatsächlich erreicht der Auflösungsverlust, den man unter den gleichen Bedingungen eines Experiments erreicht bei einer einfachen Tablette, die keinen Überzug aufweist, auf dem Gewicht, 50% der Auflösung in 15 Minuten.

Beispiel 8

200 g Ambocel-*Theraphylactat* werden mit 250 g wässrigen Extrakt und 10 g Natriumacetat vermischt.

Die Mischung wird in eine Form überführt und einer mäßigen Suspension aus

Methylacrylat-Methylmethacrylat-Lösung (MAMMA)	25% P/V
Hydroxypropylmethylcellulose	2,5% P/V
Carboxypolymethacrylat	0,5% P/V
Aluminiumchlorid	0,5% P/V
PEG 4000	1,25% P/V

Nach der Granulation der Trocknung auf dem Sieb werden dem Granulat mehr Exsiccant hinzugefügt und es wird in einer Form überführt, die einen Inhalt von 100 mg des Wirkstoffes entspricht.

Der Auflösungsverlust in künstlichem Magen ist die Möglichkeit zur Feststellung, daß 100% des aktiven Wirkstoffes innerhalb von 15 Minuten verfügbar sind.

Beispiel 9

Zu 400 g Granulat, welches gemäß Beispiel 8 hergestellt, gerechnet und gemischt worden war, wurden 6 g Magnesiumstearat hinzugefügt.

Nach der Mischung wurde das Granulat mit Siebsicht von 11 mm Durchmesser zu einem Einheitsgewicht von 490 mg verdichtet.

Man erhält mit einer Warte von mehr als 6 kg (Längsrichtung der Aufhängeschwindigkeit von ca. 30 Minuten haben die Tabletten das folgende Auflösungsverhalten im künstlichen Magen mit dem Apparat USP XXI gezeigt:

Zeit (Minuten)	15	30	60	120
% aufgelöst	12,2	35	66	98

Beispiel 10

100 g L-Pyromandelol-*tricycl-pentanol* (EICH 2302) werden mit 1,20 kg wässrigen Extrakt vermischt und in eine mehrstufige Komposition in einer Übertragungsphase der folgenden prozentualen Zusammensetzung gebracht:

- Ethylcellulose-Lösung (Susp. von 30 Gew.-%)	60%
- Acrylnitril-Methylmethacrylat-Copolymerisat (Susp. von 30 Gew.-%)	15%
- Natriumacetat	2%
- gereinigtes Wasser	12%

Die Komposition wird über einem Sieb mit 1,2 mm Granulaten und getrocknet bis auf einen Feuchtigkeitsgehalt von maximal 7% (ca.) getrocknete Granulaten werden anschließend über ein Sieb mit geeigneter Durchmesser gegeben und mit geeigneten Exsiccant vermischt, bevor es in Entzündung gerollt wird. Man erhält eine Mischung von feiner Verteilung, die bei Auflösung in Wasser lösliche unempfindliche Coreschicht aufweist.

400 g Permetanol werden mit 30 g Monoglycerin, Cellulose und 20 g Methylcellulose vermischt und anschließend granuliert zusammen mit einer Lösung, die aus folgenden prozentualen Zusammensetzung besteht:

X

Polyvinylpyrrolidon	1,14%
Ethylhexylolaten	74,6%
Acrylates-Methacrylate-Copolymerisates (Zwischen RS 300)	1,14%
Hydrieretes Rösmand	12,6%
Gedryhtololaten	6,9%
Stearinsäure	0,85%
Magnesiumstearat	22,27%

14 Nach der Extraktion und dem Sieben wird das Granulat zu einem Embolagravure von 350 µg komprimiert. Man erhält Tabletten mit leichter Abgabe, die im benetzten Darmsack vom pH-Wert 6,8 das folgende Auflöseverhalten zeigen:

15	Zur (Standard)	0,5	1	2	4	6	8	12
	% aufgetrennt	7,6	12,6	20,1	32,8	44,9	52,9	63,7

Potenzialsprünge

[illegible]

X